

Тучные клетки и сперматогенез в норме и при повреждении

Храмцова Ю.С.^{1,2}, Арташян О.С.^{1,2}, Тюменцева Н.В.^{1,3}, Юшков Б.Г.^{1,2,3}, Бухарина А.Ю.²

¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)
Россия, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

² Уральский федеральный университет (УрФУ)
Россия, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мифа, 19

³ Институт медицинских клеточных технологий
Россия, 620026, г. Екатеринбург, ул. К. Маркса, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить взаимосвязь между состоянием тучных клеток (мастоцитов, или лаброцитов) семенников и сперматогенезом в норме и при различных типах повреждения тестикул.

Материалы и методы. Исследования проводились на 35 самцах крыс линии Вистар. Использовали две экспериментальные модели повреждения семенников: прокол и компрессию. Для изучения взаимосвязи сперматогенеза и состояния тучных клеток (ТК) использовали морфологические и морфометрические методы исследования. Для оценки функционального состояния тестикул хемилюминесцентным методом проводили исследование уровня общего тестостерона в крови.

Результаты. При различных повреждениях тестикул в органе развиваются схожие деструктивные процессы, характеризующиеся наличием некротизированных канальцев, семенных шаров, снижением количества клеток сперматогенного эпителия, увеличением числа нефункционирующих канальцев, а также изменением ряда морфометрических показателей. Реакция ТК на различные виды повреждения проявляется в усилении их функциональной активности. Так, после прокола на фоне уменьшения количества ТК происходит активация их синтетической функции, в то время как при сдавлении ТК отвечают не только повышением функциональной активности, но и увеличением их числа в органе.

Заключение. Нарушение сперматогенеза при различных травмах семенника сопровождается усилением функциональной активности ТК независимо от характера повреждения. Однако увеличение количества ТК в органе происходит только при сохранении гематотестикулярного барьера. Поскольку нормальный сперматогенез осуществляется на фоне достаточно высокой синтетической активности ТК, то эту реакцию повышенного синтеза и дегрануляции можно рассматривать как компенсаторную.

Ключевые слова: мастоциты, лаброциты, семенники, механическая травма.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № ААА-А-А18-118020590108-7).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальной этической комиссией ИИФ УрО РАН (протокол № 10 от 03.04.2017).

✉ Храмцова Юлия Сергеевна, e-mail: hramtsova15@mail.ru.

Для цитирования: Храмцова Ю.С., Арташян О.С., Тюменцева Н.В., Юшков Б.Г., Бухарина А.Ю. Тучные клетки и сперматогенез в норме и при повреждении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 237–246. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-1-237–246](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-237-246).

УДК 616.98:578.28HIV]-085.37:616-097
[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-1-237–246](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-237-246)

Interrelation of mast cells with spermatogenesis in norm and in case of damage

Khramtsova Yu.S.^{1,2}, Artashyan O.S.^{1,2}, Tyumentseva N.V.^{1,3}, Yushkov B.G.^{1,2,3}, Bukharina A. Yu.²

¹ Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences (IIP, RAS)
106, Pervomayskaya Str., Yekaterinburg, 620049, Russian Federation

² Ural Federal University (UFU)
19, Mir Str., Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

³ Institute of Medical Cell Technologies
22A9, Str. K. Marks, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to study the relationship between the condition of mast cells of testes and spermatogenesis in normal and with various types of testicular damage.

Materials and methods. The studies were carried out on male rats of the Wistar line. Two experimental models of testicular damage were used puncture and compression. Morphological and morphometric methods of investigation were used to study the relationship between spermatogenesis and mast cells. To assess the functional state of the testicles by chemiluminescence, a study was made of the level of total testosterone in the blood.

Results. The similar destructive processes develop in the testicle with various injuries, characterized by the presence of necrotic tubules, seed balls, a decrease in the number of spermatogenic epithelial cells, an increase in the number of non-functioning tubules, and a change in a number of morphometric parameters. The reaction of mast cells to various types of damage is manifested in the enhancement of their functional activity. So after a puncture against the background of a decrease in the number of mast cells activation of their synthetic function occurs, while in squeezing the cells respond not only with an increase in functional activity, but also with an increase in their number in the organ.

The conclusion. Disturbance of spermatogenesis in various injuries of the testis is accompanied by activation of the functional activity of mast cells, regardless of the nature of the damage. However, the increase in the number of mast cells in the body occurs only with the preservation of the blood–testis barrier. Since normal spermatogenesis is carried out against the background of a sufficiently high synthetic activity of mast cells, this reaction of increased synthesis and degranulation can be considered as compensatory.

Key words: mast cells, testis, injury.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out as part of the government contract of the Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences (topic No. AAAA-A18-118020590108-7).

Conformity with the principles of ethics. The study approved by the local ethics committee under Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 10 of 03.04.2017).

For citation: Khramtsova Yu.S., Artashyan O.S., Tyumentseva N.V., Yushkov B.G., Bukharina A.Yu. Interrelation of mast cells with spermatogenesis in norm and in case of damage. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 237–246. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-1-237–246](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-237-246).

ВВЕДЕНИЕ

Тучные клетки (ТК), также известные как мастоциты или лаброциты, являются неотъемлемым компонентом ткани семенника, что предполагает их регуляторную роль в поддержании тестикулярного гомеостаза. Существуют убедительные доказательства того, что провоспалительные цитокины ТК (интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа (TNF α)) играют важную роль в развитии и функционировании яичек млекопитающих, оказывая влияние на дифференциацию клеток сперматогенного эпителия и стероидогенез в физиологических условиях, участвуя в апоптозе половых клеток в нормальном семеннике [1–4]. Известно, что мужское бесплодие часто сопровождается увеличением ТК в семеннике и наблюдается отчетливая отрицательная корреляция между такими показателями, как количество ТК и состояние сперматогенеза. ТК обладают потенциалом для нарушения функции яичка в условиях иммунной активации за счет содержания медиаторов воспаления, сериновых протеаз и цитокинов. При этом ТК могут влиять не только на процессы расстройства сперматогенеза, но и способствовать развитию фиброза и хронических воспалительных реакций в семеннике, а также оказывать влияние на репаративную регенерацию тестикул [1, 3, 5, 6].

Общепризнанно, что при механическом повреждении тестикул наблюдается выраженная реакция со стороны различных элементов иммунной системы, в том числе ТК. Однако неизвестно, как на эту реакцию влияют характер повреждения и сохранение гематотестикулярного барьера (ГТБ). В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между состоянием ТК семенников и сперматогенезом в норме и при различных типах повреждения тестикул.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 35 самцах половозрелых крыс линии Вистар. Условия содержания и обращение с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации.

Поскольку тестикулы являются иммунопривилегированными органами, важную роль при их повреждении приобретают сохранность и состояние ГТБ. В связи с этим для повреждения тестикул использовали два метода: прокол и компрессию одного из семенников. Прокол семенника проводили по короткой оси органа насквозь стерильной иглой диаметром 3 мм с последующим на-

ложением шва на поврежденный участок. Такое воздействие характеризовалось нарушением целостности всех оболочек яичка и ГТБ. Компрессию осуществляли путем сдавливания всего органа щипцами с силой 15 Н в течение 3 с без нарушения целостности оболочек. Все хирургические манипуляции проводили под действием диэтилового эфира. В дальнейшем животных выводили из экспериментов через 7 и 30 сут после операции путем передозировки эфирного наркоза.

Экспериментальные животные были распределены на три основные группы: первая группа – интактные животные ($n = 7$), вторая группа – животные, подвергшиеся проколу семенника ($n = 7$, через 7 сут; $n = 7$, через 30 сут), третья – крысы, подвергшиеся компрессии тестикула ($n = 7$, через 7 сут; $n = 7$, 30 сут). Функциональную активность семенников оценивали по уровню общего тестостерона в крови хемилюминесцентным методом на анализаторе DVIA Centaur XP (Siemens, Германия).

Для гистологического исследования брали семенники, которые предварительно взвешивали на измерительных весах (A&D Company Ltd., GF-200, Япония), затем фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки на автомате закрытого типа Shandon Excelsior (MICROM International GmbH, Германия) материал заливали в парафин с помощью станции для заливки биологических тканей парафином EG 1160 (Leica, Германия). После этого полученные парафиновые блоки нарезали на полуавтоматическом микротоме Thermo scientific Microm HM 450 (MICROM International GmbH, Германия), толщина срезов семенников составляла 4–5 мкм. Морфологические исследования проводили на гистологических препаратах семенников, окрашенных гематоксилином и эозином с помощью светового микроскопа (Leica DM 5000 B, Германия), оснащенного камерой (Leica DFC 490, Германия).

Сперматогенез оценивали по следующим показателям: средний индекс сперматогенеза, среднее число сперматогоний в канальце, количество нефункционирующих канальцев, соотношение общего числа клеток сперматогенного эпителия (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды) к общему числу sustentocитов. Индекс сперматогенеза I рассчитывали на поперечном срезе семенника по 4-балльной системе (с учетом количества слоев сперматогенного эпителия каждого извитого семенного канальца) и в дальнейшем определяли по формуле $I = \sum a/A$, где a – количество слоев сперматогенного эпителия, A – количество подсчитанных извитых семенных канальцев [7].

Подсчет ТК в семенниках проводили на единицу площади 1 мм² после окраски препаратов толуидиновым синим (бета-метахроматическое окрашивание гранул в фиолетовый цвет), азуром II (ортохроматическое окрашивание гранул в ярко-синий цвет). При оценке синтетической активности ТК классифицировали на четыре типа [8]. К типу 1 относили клетки с малым содержанием гранул секрета в цитоплазме, который располагался околочелювочно. Тип 2 – клетки с хорошо дифференцированной гранулярностью в цитоплазме, четко контурированным ядром и диффузным расположением гранул. Тип 3 – крупные клетки с плотным и диффузным расположением гранул в цитоплазме, которые придавали ей гомогенный вид. К типу 0 относили дегранулированные клетки с признаками нарушения целостности клеточной мембраны и выделения в окружающее тканевое пространство цитоплазматических гранул.

Вычисляли средний гистохимический коэффициент (СГК) по формуле J. Astaldi, L.Verga [9]: $СГК = (3_N + 2_N + 1_N + 0_N) / 100$, где 3_N , 2_N , 1_N и 0_N – соответственно число клеток типа 3, 2, 1 или 0 согласно классификации, приведенной выше, 100 – общее число подсчитанных клеток в группе. Для оценки функциональной активности по выбросу гранул ТК в межклеточное пространство использовали индекс дегрануляции (ИД, %), который рассчитывали по формуле: $ИД = Д / (Д + Н) \times 100$, где Д – число ТК с явными признаками дегрануляции, Н – число неактивированных ТК.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием непараметрических методов статистики (Statistica 6.1). Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – выборочное

среднее, m – ошибка среднего. Сравнение групп выполняли с использованием критерия Манна – Уитни. Различия между показателями в разных группах считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Семенник здоровых крыс состоит из извитых семенных канальцев, окруженных соединительной тканью, обильно пронизанной кровеносными и лимфатическими сосудами, в которой кроме обычных клеточных элементов (макрофагов, фибробластов и др.) имеются интерстициальные эндокринные клетки. Гистологический анализ выявил отсутствие в интактных семенниках канальцев со сдувающимся эпителием, что можно связать с активными процессами сперматогенеза в ткани здорового яичка (рис. 1, табл. 1).

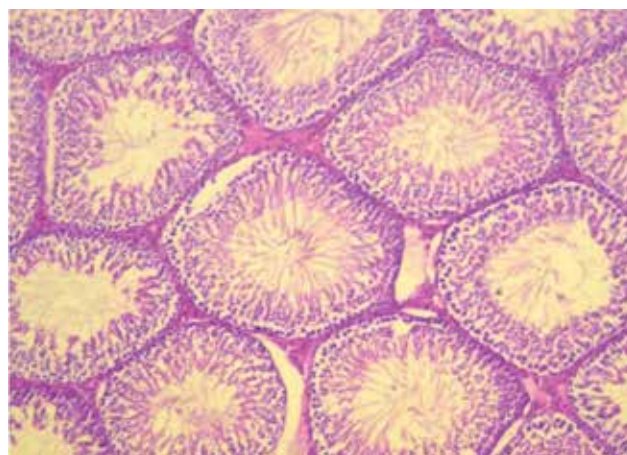


Рис. 1. Гистологическая структура интактного семенника. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. Histological structure of the intact testis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

Таблица 1
Table 1

Морфометрические показатели семенников после прокола или сдавливания, $M \pm m$ Morphometric parameters of testes after puncture or compression, $M \pm m$					
Показатель Parameter		Индекс сперматогенеза J , усл. ед. Spermatogenesis index J , units	Число клеток сперматогенного эпителия/ число sustentocytes Number of seminiferous epithelial cells/ number of Sertoli cells	Число сперматогониев в одном канальце Number of spermatoblasts in one tubule	Число нефункционирующих семенных канальцев Number of non-functioning seminiferous tubules
Группа 1 (интактные) Group 1 (intact)		3,89 ± 0,01	12,58 ± 0,12	79,95 ± 3,6	0
Группа 2, 7-е сут	Неповрежденный семенник Undamaged testis	2,74 ± 0,35*	11,53 ± 0,43	78,85 ± 3,81	0
	Поврежденный семенник Damaged testis	2,80 ± 0,21*	8,42 ± 0,31*	69,55 ± 2,31*	0

Продолжение табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter		Индекс сперматогенеза J , усл. ед. Spermatogenesis index J , units	Число клеток сперматогенного эпителия/ число сустентоцитов Number of seminiferous epithelial cells/ number of Sertoli cells	Число сперматогониев в одном канальце Number of spermatoblasts in one tubule	Число нефункционирующих семенных канальцев Number of non-functioning seminiferous tubules
Группа 2, 30-е сут	Неповрежденный семенник Undamaged testis	$2,97 \pm 0,21$	$8,92 \pm 0,55^{*}\#$	$71,52 \pm 2,73$	0
	Поврежденный семенник Damaged testis	$2,08 \pm 0,23^{*}$	$7,0 \pm 0,53^{*}$	$69,32 \pm 2,44^{*}$	$33,80 \pm 14,80^{*}\#$
Группа 3, 7-е сут	Неповрежденный семенник Undamaged testis	$3,74 \pm 0,03^{*}$	$12,53 \pm 0,28$	$76,7 \pm 1,9$	0
	Поврежденный семенник Damaged testis	$3,33 \pm 0,14^{*}$	$15,29 \pm 0,23^{*}$	$75,92 \pm 2,9$	$0,8 \pm 0,58$
Группа 3, 30-е сут	Неповрежденный семенник Undamaged testis	$3,62 \pm 0,03^{*}$	$12,09 \pm 0,40$	$77,9 \pm 2,75$	0
	Поврежденный семенник Damaged testis	$3,41 \pm 0,10^{*}$	$11,77 \pm 0,77\#$	$68,24 \pm 1,4^{*}$	$1,0 \pm 0,32^{*}$

* данные достоверны по сравнению с группой интактных животных, $p < 0,05$; # данные достоверны по сравнению с 7-ми сут, $p < 0,05$ (U -критерий, здесь и в табл. 2, 3).

* data are statistically significant as opposed to the group of intact animals, $p < 0.05$; # data are statistically significant as opposed to the data at day 7, $p < 0.05$ (Mann-Whitney U -test, here and in Tables 2 and 3).

ТК интактного семенника имеют неправильную или веретеновидную форму, располагаются в основном вокруг сосудов и в небольшом количестве между извитых семенных канальцев. В

белочной оболочке визуально содержится большое количество ТК, которые имеют вытянутую уплощенную форму, за счет чего гранулы в цитоплазме просматриваются слабо (рис. 2).

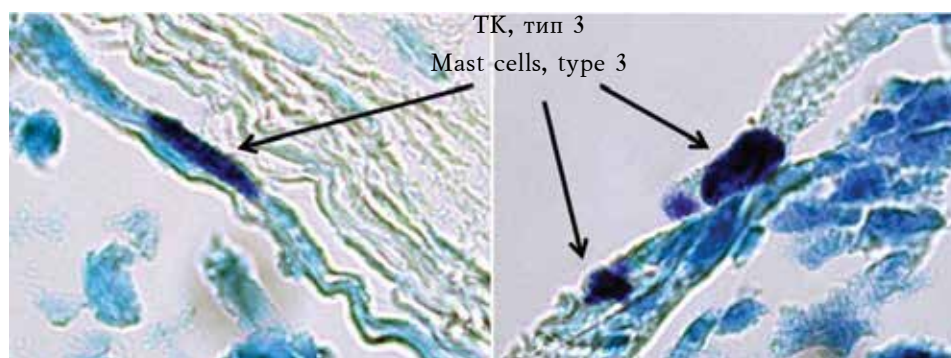


Рис. 2. Тучные клетки интактного семенника крысы. Окраска азуром II, $\times 1\,000$

Fig. 2. Mast cells of the intact testis of rat. Staining with azure II, $\times 1\,000$

При анализе функционального состояния ТК установлено, что преобладающим типом являются ТК с плотным расположением гранул в цитоплазме – тип 3. Немного реже встречаются клет-

ки с диффузной гранулярностью и в состоянии активной дегрануляции.

Прокол семенника, при котором нарушается целостность всех оболочек яичка и ГТБ, на 7-е сут

сопровождался снижением весового индекса как поврежденного ($6,24 \pm 0,25$ до $4,01 \pm 0,25$), так и неповрежденного семенника по сравнению с интактной группой ($6,24 \pm 0,25$ до $3,7 \pm 0,47$). Однако содержание тестостерона в сыворотке крови оставалось на уровне интактных животных (табл. 2).

В органе обнаружены интенсивно развивающиеся деструктивные изменения, проявляющиеся в появлении некротизированных канальцев, формировании в некоторых из них так называемых

ваемых семенных шаров – крупных структур с множественными, часто пикнотичными ядрами или их фрагментами с интенсивно окрашенной цитоплазмой, которые образуются за счет слияния сперматид в сперматогенном эпителии и в ходе последующего их отторжения в просвет извитых семенных канальцев, а также снижения количества клеток сперматогенного эпителия и отсутствия сперматозоидов в части канальцев (рис. 3).

Т а б л и ц а 2
Table 2

Уровень сывороточного тестостерона у экспериментальных животных после прокола и компрессии семенника, нмоль/л, $M \pm m$			
Serum testosterone level in experimental animals after puncture and compression of the testis, nmol/l, $M \pm m$			
Срок после повреждения, сут Time after damage, day	Группа 1 (интактные) Group 1 (intact)	Группа 2 (прокол) Group 2 (puncture)	Группа 3 (компрессия) Group 3 (compression)
7 сут Day 7	$12,87 \pm 2,13$	$12,02 \pm 2,61$	$15,33 \pm 5,86$
30 сут Day 30		$14,39 \pm 1,21$	$5,54 \pm 1,47^{*}\#$

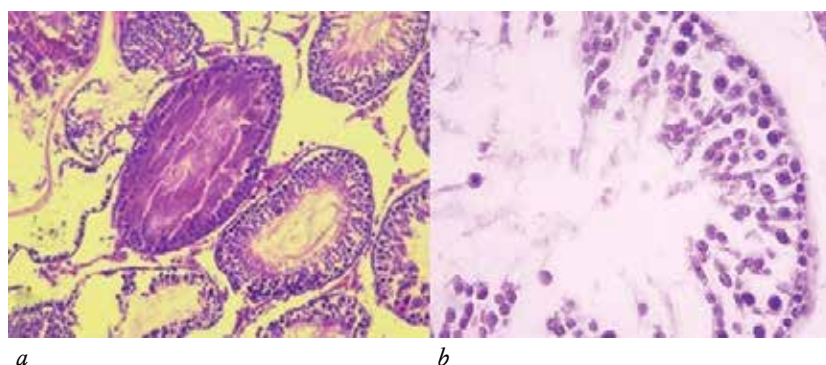


Рис. 3. Гистологическая структура семенников после прокола, 7-е сут: *a* – извитой семенной каналец с некрозом, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *b* – снижение количества клеток сперматогенного эпителия в извитых семенных канальцах, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig.3. Histological structure of testes after puncture, 7 days: *a* – convoluted seminal tubule with necrosis, staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$; *b* – reduction in the number of spermatogenic epithelial cells in the convoluted seminal tubules, staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

Анализ состояния ТК семенника после прокола выявил, что, хотя общее количество этих клеток на единицу площади достоверно не изменялось, индекс дегрануляции и синтетическая активность увеличивались по сравнению с контролем (табл. 3). Наблюдалось небольшое увеличение клеток с высоким содержанием гранул в цитоплазме. Количество клеток с малым содержанием гранул и клеток с дифференцированной гранулярностью не изменялось.

К 30-м сут после прокола весовой индекс семенников был снижен и оставался на уровне 7-х сут, что может быть связано с падением числа клеток сперматогенного эпителия. Отмечалось ухудшение сперматогенеза, проявляющееся в

опустошении значительного количества извитых семенных канальцев и, соответственно, в увеличении количества нефункционирующих структур (см. табл. 1). Кроме этого, увеличивалось число извитых семенных канальцев с некрозом (рис. 4).

При этом общее количество ТК уменьшалось и становилось достоверно ниже показателей интактного органа. Преобладающими типами клеток поврежденного семенника на данном сроке являлись клетки с плотным, диффузным содержанием гранул (тип 3), что свидетельствует о повышении синтетической активности. Индекс дегрануляции тучных клеток снижался до показателя интактных животных (см. табл. 3).

Т а б л и ц а 3

T a b l e 3

Характеристика тучных клеток (ТК) семенника крыс после повреждения, $M \pm m$			
Characteristic of mast cells of the testis of rats after injury, $M \pm m$			
Показатель Parameter	Число ТК/1 мм ² Number of mast cells/1 mm ²	Средний гистохимический коэффициент ТК, % Average histochemical coefficient of mast cells, %	Индекс дегрануляции ТК, % Degranulation index of mast cells, %
Группа 1 Group 1	43,00 ± 0,06	1,62 ± 0,06	11,2 ± 1,3
Группа 2, 7-е сут Group 2, day 7	38,0 ± 2,1	1,81 ± 0,02*	15,2 ± 0,7*
Группа 2, 30-е сут Group 2, day 30	33,5 ± 1,2*	2,14 ± 0,06*#	10,00 ± 1,47
Группа 3, 7-е сут Group 3, day 7	67,5 ± 2,2*	1,92 ± 0,05*	17,2 ± 0,8*
Группа 3, 30-е сут Group 3, day 30	49,0 ± 3,1#	1,68 ± 0,09#	15,8 ± 0,9*

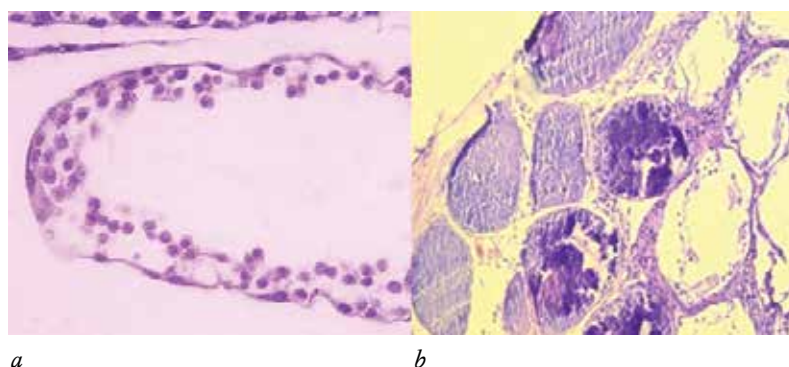


Рис. 4. Гистологическая структура семенников после прокола, 30-е сут: *a* – опустошенные канальцы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *b* – канальцы с некрозом, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 4. Histological structure of testes after puncture, 30 days: *a* – devastated tubules, staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$; *b* – tubules with necrosis, staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

Сдавление семенника является травмой, при которой не происходит нарушения целостности оболочек семенника, но при этом воздействию подвергается весь орган, и повреждающее действие распространяется как на извитые семенные канальцы, и, соответственно, структуру их ГТБ, так и на интерстициальные эндокринные клетки, сосуды и чувствительную паренхиму яичка. В семенниках на 7-е сут после сдавления в целом отмечались сходные изменения с теми, что наблюдали после прокола. Снижался весовой индекс поврежденного семенника (с $6,24 \pm 0,25$ до $5,09 \pm 0,15$). Развивались деструктивные процессы, снижалось количество клеток сперматогенного эпителия в извитых семенных канальцах, появлялись

канальца с некрозом и отмечалось отсутствие сперматозоидов в некоторых из них.

Развитие деструктивных процессов после компрессии подтверждалось и морфометрическими данными. Происходило нарушение процессов образования половых клеток конечных стадий сперматогенеза, что отражалось на среднем индексе сперматогенеза, который падал в обоих семенниках. Отмечалось сокращение количества sustentocytes в поврежденном семеннике, но данные изменения не затрагивали контралатеральный орган. Нефункциональные канальцы появляются лишь в незначительном количестве (см. табл. 1). Уровень тестостерона в сыворотке крови оставался на уровне интактных животных (см. табл. 2).

После сдавления в семенниках количество ТК возрастало, повышались гистохимический коэффициент и индекс дегрануляции (см. табл. 3). ТК по большей части локализованы вокруг сосудов оболочки семенника, но обнаруживались и в интерстициальном пространстве (рис. 5).

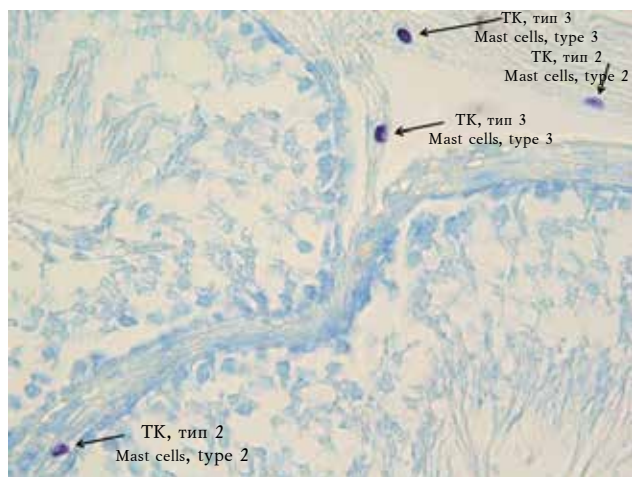


Рис. 5. Тучные клетки в семеннике после тупой травмы, 7-е сут. Окраска толуидиновым синим, $\times 400$

Fig. 5. Mast cells in testicle after compression, 7 days. Staining with toluidine blue, $\times 400$

На 30-е сут после сдавления весовой индекс обоих семенников возвращался к показателям intactных животных. На гистологических препаратах сохранялась картина, аналогичная изменениям на 7-е сут, – отсутствовали сперматозоиды в части извитых семенных канальцев, выпадали клетки сперматогенного эпителия в просвет канальца, возможно, за счет утрачивания связи с sustentocytes, и на месте погибших таким образом сперматоцитов в эпителии канальцев появлялись полости округлой формы. Снижалось количество сперматогоний (см. табл. 1). Это свидетельствует о снижении регенераторного потенциала органа. Кроме этого, наблюдалось резкое падение содержания тестостерона в крови (см. табл. 2). Данные изменения, возможно, связаны с повреждением интерстициальных эндокринных клеток вследствие сдавления органа и их последующим разрушением на поздний срок, а также снижением активности этих клеток в неповрежденном органе.

Количество ТК в семенниках уменьшалось до соответствующего уровня у intactных животных. Их синтетическая активность возвращалась к нормальным показателям, в то время как индекс дегрануляции оставался повышенным на уровне 7-х сут (см. табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что для нормального сперматогенеза необходимо наличие в органе ТК с высокой секреторной активностью 3-го типа. При повреждении тестикул взаимоотношения между ТК и сперматогенезом существенно изменяются. Эти нарушения зависят от характера повреждения и сохранности ГТБ.

После различных видов повреждения происходит развитие сходных интенсивных процессов деструкции органа в ранние сроки как после прокола, так и после компрессии. Это проявляется в изменении ряда морфометрических показателей. Показано снижение среднего индекса сперматогенеза, что демонстрирует нарушение процессов образования половых клеток конечных стадий сперматогенеза. Отмечается сокращение числа клеток сперматогенного эпителия в извитых семенных канальцах. Это может быть связано либо с повреждением целостности структуры канальцев и выходом половых клеток в интерстициальное пространство, либо запускающимися процессами апоптоза.

Кроме этого в поврежденных семенниках снижается количество сперматогониев. Эти клетки являются наиболее устойчивыми к действию различных повреждающих факторов и отражают регенераторный потенциал семенника, так как именно они являются клетками сперматогенного эпителия, дающими начало всем последующим стадиям сперматогенеза. Следовательно, снижение их количества свидетельствует о достаточно глубоких нарушениях в семеннике. На фоне отмеченных изменений функциональная активность органа не изменяется.

Несмотря на схожие изменения в семенниках, реакция ТК зависит от характера повреждения органа. Через 7 сут после прокола семенника количество ТК не изменяется, однако при этом увеличивается их синтетическая и секреторная активность. После компрессии увеличивается количество клеток в семеннике и происходит усиление их функциональной активности. Таким образом, нарушения сперматогенеза развиваются на фоне увеличения функциональной активности ТК. При сохранении ГТБ реакция ТК выражена более значительно, чем при его повреждении.

К 30-м сут наблюдения дегенеративные изменения в семенниках нарастают. При этом в случае сдавления падает и их эндокринная функция по выработке тестостерона. Реакция ТК выявляет четкие различия в зависимости от вида трав-

мы. Так, после прокола на фоне уменьшения количества ТК происходит активация их синтетической функции, а уровень дегрануляции снижается до показателя интактных животных. При сдавлении же восстанавливается количество ТК, но их дегрануляционная активность остается повышенной.

Нарушения сперматогенеза при различных травмах семенника сопровождаются активацией функциональной активности ТК независимо от характера повреждения. Однако увеличение количества ТК в органе происходит только при сохранении ГТБ. Поскольку нормальный сперматогенез осуществляется на фоне достаточно высокой синтетической активности ТК, то эту реакцию повышенного синтеза и дегрануляции можно рассматривать как компенсаторную.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Welter H., Köhn F.M., Mayerhofer A. Mast cells in human testicular biopsies from patients with mixed atrophy: increased numbers, heterogeneity, and expression of cyclooxygenase 2 and prostaglandin D2 synthase. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (2): 309–313. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.035.
2. Pérez C.V., Theas M.S., Jacobo P.V., Jarazo-Dietrich S., Guazzone V.A., Lustig L. Dual role of immune cells in the testis: Protective or pathogenic for germ cells? *Spermatogenesis.* 2013; 3 (1): e23870. DOI: 10.4161/spmg.23870.
3. Windschüttl S., Nettersheim D., Schlatt S., Huber A., Welter H., Schwarzer J.U., Köhn F.M., Schorle H., Mayerhofer A. Are testicular mast cells involved in the regulation of germ cells in man? *Andrology.* 2014; 2 (4): 615–622. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00227.x.
4. Haidl G., Duan Y.G., Chen S.J., Köhn F.M., Schuppe H.C., Allam J.P. The role of mast cells in male infertility. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2014; 7 (5): 627–634.
5. Apa D.D., Cayan S., Polat A., Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch. Androl.* 2002; 48 (5): 337–344.
6. Yunzhi X., Guangjie C. Mast cell and autoimmune diseases. *Mediators of Inflammation.* 2015; Article ID 246126, 8 pages. DOI: 10.1155/2015/246126.
7. Внуков П.В. Новый способ оценки атрофических изменений яичка. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2007; 27: 32–37. [Vnukov P.V. A new estimation method of the atrophic changes in the testicle. *Scientific Medical Journal of the Central Chernozemye.* 2007; 27: 32–37 (in Russ.).]
8. Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г., Арташян О.С. Тучные клетки. Физиология и патофизиология. М.: Медицина, 2011: 240. [Yushkov B.G., Chereshev V.A., Klimin V.G., Artashyan O.S. Mast cells. Physiology and pathophysiology. Moscow: Medicine Publ., 2011: 240 (in Russ.).]
9. Astaldi G., Verga Z. The glycogen content of the cells of lymphatic leukemia. *Haemat.* 1957; 17: 129–135. DOI: 10.1159/000205237.

Вклад авторов

Храмцова Ю.С., Арташян О.С., Бухарина А.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Тюменцева Н.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Юшков Б.Г. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Authors contribution

Khramtsova Yu.S., Artashyan O.S., Bukharina A. Yu. – conception and design, analysis and interpretation of data. Tyumentseva N.V. – critical revision of the manuscript for important intellectual content. Yushkov B.G. – final approval of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Храмцова Юлия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммунофизиологии и иммунофармакологии, ИИФ УрО РАН; доцент, Департамент биологии и фундаментальной медицины, УрФУ, г. Екатеринбург, Россия.

Арташян Ольга Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммунофизиологии и иммунофармакологии, ИИФ УрО РАН; доцент, Департамент биологии и фундаментальной медицины, УрФУ, г. Екатеринбург, Россия.

Тюменцева Наталья Валерьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммунофизиологии и иммунофармакологии, ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Authors information

Khramtsova Yulia S., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, IIP, RAS; UFU, Yekaterinburg, Russian Federation.

Artashyan Olga S., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, IIP, RAS; UFU, Yekaterinburg, Russian Federation.

Tyumentseva Natalia V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, IIP, RAS, Yekaterinburg, Russian Federation.

Yushkov Boris G., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, IIP, RAS; UFU; Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation.

Юшков Борис Германович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, ИИФ УрО РАН; профессор, Департамент биологии и фундаментальной медицины, УрФУ; Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия.

Бухарина Анна Юрьевна, магистр, Департамент биологии и фундаментальной медицины, УрФУ, г. Екатеринбург, Россия.

(✉) **Храмцова Юлия Сергеевна**, e-mail: hramtsova15@mail.ru.

Bukharina Anna Yu., Master, Department of Biology and Fundamental Medicine, UFU, Yekaterinburg, Russian Federation.

(✉) **Khramtsova Yulia S.**, e-mail: hramtsova15@mail.ru.

Received 03.05.2018

Accepted 17.12.2018

Поступила в редакцию 03.05.2018

Подписана в печать 17.12.2018